

CA125 水平与原发性干燥综合征肺动脉收缩压的线性关联

汪登利 张艺文 汪汉 秦地茂

(成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610031)

【摘要】目的 原发性干燥综合征(pSS)患者合并肺动脉高压是一个临床少见却很重要的问题。现主要探讨血清糖类抗原 125 (CA125)水平与 pSS 肺动脉收缩压(PASP)之间的关系,并评估 CA125 作为 pSS 的 PASP 潜在生物标志物的可能。**方法** 采用横断面研究,纳入 2008—2020 年在成都市第三人民医院住院的成年 pSS 患者。收集患者的临床资料、实验室检测指标,并采用超声心动图评估 PASP。采用多元线性回归分析 CA125 与 PASP 之间的关系,并利用限制性立方样条模型和机器学习算法进一步分析。**结果** 共纳入 102 例 pSS 患者,发现 CA125 水平与 PASP 呈正相关($r=0.24, P<0.05$)。多元线性回归分析显示,在校正多个混杂因素后,CA125 仍是 PASP 的独立影响因素(所有模型 P 均 <0.05)。限制性立方样条分析提示 CA125 与 PASP 之间呈线性关联。机器学习方法显示 CA125 是 PASP 的重要预测变量。**结论** CA125 可能是判断 pSS 患者发生肺动脉高压的潜在生物标志物,监测 CA125 有助于早期识别和诊断 pSS 相关肺动脉高压。

【关键词】 糖类抗原 125;原发性干燥综合征;肺动脉收缩压;肺动脉高压;机器学习

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.02.016

The Linear Association between CA125 Levels and Pulmonary Artery Systolic Pressure in Primary Sjögren's Syndrome

WANG Dengli, ZHANG Yiwen, WANG Han, QIN Dimao

(Department of Cardiology, Chengdu Third People's Hospital, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】Objective The co-occurrence of pulmonary arterial hypertension in patients with primary Sjögren's syndrome (pSS) is a clinically rare but significant issue. This study primarily explores the relationship between serum carbohydrate antigen 125 (CA125) levels and pulmonary arterial systolic pressure (PASP) in pSS and assesses the potential of CA125 as a biomarker for PASP in pSS. **Methods** This cross-sectional study included adult pSS patients hospitalized at Chengdu Third People's Hospital from 2008 to 2020. Clinical data and laboratory test indicators of the patients were collected, and PASP was evaluated using echocardiography. The relationship between CA125 and PASP was analyzed using multiple linear regression analysis, and further analyzed using restricted cubic spline models and machine learning algorithms. **Results** A total of 102 pSS patients were included, and it was found that CA125 levels were positively correlated with PASP ($r=0.24, P<0.05$). Multiple linear regression analysis showed that after adjusting for multiple confounding factors, CA125 remained an independent influencing factor of PASP (all model $P<0.05$). Restricted cubic spline analysis indicated a linear association between CA125 and PASP. Machine learning methods showed that CA125 is an important predictive variable for PASP. **Conclusion** CA125 may be a potential biomarker for the occurrence of pulmonary arterial hypertension in pSS patients, and monitoring CA125 may help in the early identification and diagnosis of pulmonary arterial hypertension in pSS.

【Keywords】 Carbohydrate antigen 125; Primary Sjögren's syndrome; Pulmonary artery systolic pressure; Pulmonary arterial hypertension; Machine learning

干燥综合征是一种主要累及外分泌腺体的慢性炎症性结缔组织病。该病分为原发性和继发性两类,中国原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)的患病率为 0.29%~0.77%,以女性多见^[1]。pSS 主要累及外分泌腺,也可累及全身其他器官,其中肺部受累较为常见。中国部分研究提示有小部分 pSS 患

者出现肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH),合并肺纤维化及重度 PAH 者预后不佳。据报道^[2],pSS-PAH 患者的 1、3 年存活率分别为 73%、66%。但 pSS-PAH 在临床上常被忽视,其诊断存在难度,常导致 pSS-PAH 诊治延误。

一些血清生物学分子对于结缔组织病相关 PAH

基金项目:四川省医疗卫生与健康促进会课题(KY2023SJ0022);成都市卫生健康委员会课题(2022454);成都市医学科研课题(2023095)

通信作者:秦地茂, E-mail:1732249856@qq.com

有一定的诊断意义。本团队之前的研究^[3-5]揭示了如尿酸、糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125) 等分子与皮肤炎/多发性肌炎相关 PAH 的联系。CA125 是间皮细胞产生的一种蛋白,在卵巢癌的监测中具有重要临床应用价值,越来越多的研究也发现其可能成为心血管疾病危险分层的一种工具。目前,CA125 水平与结缔组织病的关系尚无定论。根据本团队之前的研究^[4,6],CA125 与皮肤炎/多发性肌炎患者中心包积液、多浆膜腔积液、心功能不全以及 PAH 存在一定联系。例如,在炎症性肌病中,CA125 水平与其肺动脉压力呈线性相关。本研究试图通过横断面研究探讨 CA125 与 pSS 肺动脉收缩压 (pulmonary artery systolic pressure, PASP) 之间的关系,尝试寻找 pSS-PAH 可能相关的分子。值得注意的是,本研究是探讨 CA125 与 pSS-PAH 的线性关系,与以往其他结缔组织病研究相比,本研究使用了一些较新颖的统计学方法如限制性立方样条 (restricted cubic spline, RCS) 分析以及机器学习。

1 资料与方法

1.1 研究资料

本研究选取 2008 年 1 月—2020 年 12 月在成都市第三人民医院住院的成年 pSS 患者,年龄>18 周岁,不论性别及民族均纳入。本研究伦理批准单位为成都市第三人民医院 (2019-S-20)。pSS 的诊断标准依据 2010 年中国《干燥综合征诊断及治疗指南》^[7],该标准敏感度为 87%,特异度为 98%。排除有瓣膜性心脏病、心力衰竭、急性心肌梗死、急性脑卒中、急慢性肾功能衰竭、肝硬化、糖尿病、高血压、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进以及近期行心脏大手术的患者,排除同时重叠其他结缔组织病如系统性红斑狼疮、炎症性关节炎及皮肤炎/多发性肌炎的患者。

1.2 研究方法

本研究是一项基于医院病历资料的横断面调查,它构成了“结缔组织病合并心血管疾病队列研究”的一个重要组成部分。研究中的基本信息,包括患者的年龄、临床症状、体征,均是从病历记录中提取的。实验室检测指标则是在受试者空腹 8 h 后采集血液样本进行测定,涵盖了血常规、胆红素、血清蛋白、血脂、空腹血糖、尿酸、血清肌酐以及 CA125 等项目。所有实验室检测均由成都市第三人民医院检验科的专业技术人员严格按照标准操作程序执行。

1.3 PASP 及 PAH 的确定

用超声心动图评估患者三尖瓣反流,并计算

PASP,计算公式为: $PASP = 4 \times (\text{三尖瓣反流速度})^2 + \text{右心房压力估算值}$ 。右心房压力估算基于其大小,并在非右心衰竭情况下上调 5~10 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)^[3]。当 $PASP \geq 40$ mmHg 时,诊断为 PAH。

1.4 偏倚的控制

本研究在选取样本时,力求性别比例和年龄范围与文献中报道的 pSS 患者的性别和年龄分布相匹配,目的是降低选择偏差的可能性。此外,为了减少测量误差,由 3 名研究生对数据进行细致的交叉核对。同时,本研究还采用了多因素回归分析,以控制可能存在的混杂因素,进一步减少混杂偏倚对研究结果的影响。

1.5 统计学方法

所有数据均录入 Excel,运用软件 R 4.2 进行统计, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。正态分布计量资料用均数±标准差表示,采用单因素方差分析;非正态分布资料采用中位数及四分位数间距表示,采用曼-惠特尼 U 检验计算。计数资料用百分率表示,组间差异运用卡方检验或 Fisher 确切概率法;采用直线相关分析 CA125 和 pSS 患者 PASP/三尖瓣反流速度之间的关系。

运用多元线性回归分析 CA125 与 pSS 患者 PASP 之间的关系。在分析之前,进行了多重共线性的筛查。在本研究中,设置了 3 个模型:完全未校正的模型 (模型 1),仅仅校正年龄和性别的模型 (模型 2) 以及校正肺纤维化、心率、白蛋白、尿酸和性别的模型 (模型 3)。在这 3 个模型的基础上进行逐步线性回归,依据赤池信息量准则选择了最小值的模型,从而筛选出各个模型的变量。通过 RCS 的线性回归模型检验 CA125 水平与 PASP 之间可能存在的非线性关系。同时还采用了极限梯度提升算法和可解释性机器模型的 SHAP 算法来确定 PASP 的决定因素^[8]。通过 SHAP 条形图,可以直观地判断与 PASP 相关的最重要的特征。

2 结果

2.1 基线资料

表 1 呈现了本研究的基线特征。结果显示,不同组间 CA125 水平存在显著差异 ($P < 0.001$),Q4 组的 CA125 水平高于其他组。此外,各组间血清尿素水平也有显著差异 ($P = 0.040$)。然而,年龄、收缩压和舒张压以及其他一些生化指标等在各组间未显示出显著差异。有趣的是,左心室内径的测量值在各组间显示出显著差异 ($P = 0.049$)。

表 1 人口学基线特征表

特征	CA125 水平四分位数分组				统计值	P
	Q1[5. 6, 10. 2) <i>n</i> = 26	Q2[10. 2, 13. 1) <i>n</i> = 25	Q3[13. 1, 18. 5) <i>n</i> = 25	Q4[18. 5, 69. 8) <i>n</i> = 26		
CA125/(U·mL ⁻¹)	8(7,9)	12(11,13)	16(15,17)	21(20,27)	94.70	<0.001
三尖瓣反流速度/(cm·s ⁻¹)	2.32(2.03,2.58)	2.40(2.10,2.62)	2.45(2.16,2.78)	2.55(2.35,2.95)	6.03	0.110
PASP/mmHg	21(16,27)	23(18,27)	24(19,31)	26(22,35)	6.03	0.110
年龄/岁	59±13	56±14	50±16	55±16	1.40	0.248
病程/月	26(12,120)	36(12,96)	24(8,84)	36(24,114)	1.38	0.710
收缩压/mmHg	130±14	122±16	125±15	122±17	1.35	0.261
舒张压/mmHg	73±10	73±9	74±9	74±12	0.08	0.970
心率/(次·min ⁻¹)	78(71,86)	79(70,87)	74(72,86)	77(71,86)	0.10	0.992
红细胞计数/(×10 ¹² ·L ⁻¹)	4.22±0.39	4.11±0.52	3.98±0.52	3.98±0.54	1.38	0.252
血红蛋白/(g·L ⁻¹)	124(112,131)	121(110,132)	117(110,131)	118(104,135)	1.10	0.778
红细胞压积	0.39(0.35,0.40)	0.38(0.34,0.40)	0.37(0.34,0.39)	0.37(0.32,0.41)	1.24	0.743
血小板计数/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	167(117,201)	138(97,158)	121(89,158)	175(107,220)	5.19	0.158
白细胞计数/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	5.82(4.68,8.96)	4.69(3.83,6.27)	4.31(3.49,7.43)	5.76(4.56,7.39)	2.88	0.411
总胆红素/(μmol·L ⁻¹)	12.1(9.2,14.8)	11.9(8.7,17.5)	15.7(8.6,17.2)	12.4(7.9,14.7)	2.13	0.545
直接胆红素/(μmol·L ⁻¹)	3.75(3.15,4.40)	3.80(3.20,4.60)	4.00(3.40,4.90)	3.85(2.88,4.85)	1.30	0.728
间接胆红素/(μmol·L ⁻¹)	8.2(5.4,11.0)	7.7(5.7,13.5)	8.9(5.5,11.7)	7.6(5.5,9.9)	1.37	0.712
总蛋白/(g·L ⁻¹)	73±10	74±7	76±8	75±8	0.85	0.469
白蛋白/(g·L ⁻¹)	41.4(38.9,45.4)	41.2(37.3,43.2)	40.2(37.6,42.6)	42.0(35.9,44.7)	1.53	0.675
空腹葡萄糖/(mmol·L ⁻¹)	5.16(4.61,5.69)	4.66(4.42,5.20)	4.97(4.57,5.68)	4.93(4.20,6.09)	2.89	0.409
尿素/(mmol·L ⁻¹)	4.92(3.99,5.80)	5.51(4.69,6.05)	5.12(4.23,5.61)	4.45(3.33,5.19)	8.30	0.040
血清肌酐/(μmol·L ⁻¹)	57(48,63)	56(46,65)	62(52,72)	52(42,65)	5.63	0.131
血尿酸/(μmol·L ⁻¹)	297(252,331)	259(201,318)	235(209,323)	262(217,333)	4.51	0.211
红细胞沉降率/(mm·h ⁻¹)	24(13,41)	24(14,40)	41(22,60)	28(13,63)	3.05	0.384
C 反应蛋白/(mg·L ⁻¹)	1(1,3)	1(1,4)	2(1,10)	6(1,10)	6.98	0.072
左心室内径/mm	42.8±5.0	42.2±3.7	45.4±2.9	42.7±5.4	2.71	0.049
左心房内径/mm	32.5(31.0,36.0)	31.0(29.0,33.0)	33.0(30.0,37.0)	34.0(31.0,37.0)	6.63	0.085
右心室内径/mm	20.50(18.25,22.00)	19.00(18.00,21.00)	19.00(18.00,21.00)	19.50(18.00,22.00)	3.86	0.277
右心房内径/mm	43.0(41.0,45.0)	43.0(38.0,45.0)	42.0(40.0,48.0)	42.5(41.0,46.5)	0.77	0.856
室间隔厚度/mm	9.00(8.25,10.00)	9.00(8.00,10.00)	9.00(8.00,10.00)	9.00(8.00,10.00)	1.03	0.793
左心室后壁厚度/mm	8.50(8.00,9.00)	8.00(8.00,9.00)	9.00(8.00,10.00)	9.00(8.00,9.00)	4.91	0.178
主动脉内径/mm	31.5±2.9	29.6±3.5	30.8±4.4	30.9±3.3	1.17	0.323
主肺动脉内径/mm	22.0(21.0,26.0)	22.0(21.0,22.0)	22.0(21.0,24.0)	22.5(20.3,24.8)	2.07	0.558
每搏输出量/mL	62.0(48.0,62.0)	62.0(49.0,62.0)	62.0(46.0,62.0)	62.0(52.3,62.0)	2.78	0.427
左室射血分数	0.69±0.05	0.71±0.06	0.70±0.05	0.70±0.04	0.50	0.682

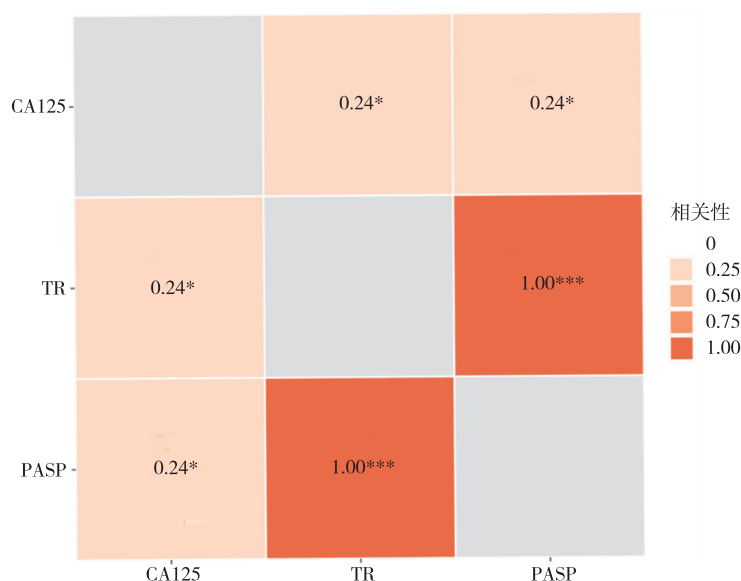
2.2 CA125 与 pSS 患者 PASP/三尖瓣反流速度之间的直线相关分析

直线相关分析显示,pSS 患者 CA125 水平与 PASP ($r=0.24, P<0.001$)、三尖瓣反流速度直线相关($r=0.24, P<0.001$)。见图 1。

2.3 pSS 患者 PASP 的多元线性回归分析

根据逐步线性回归以及赤池信息量准则法。最终纳入模型 2 中的变量是年龄和性别,在模型 3 中的

变量是肺纤维化、心率、白蛋白、血尿酸和性别。将 CA125 视为连续变量,在所有模型中发现,CA125 均与 PASP 密切相关,随着 CA125 水平的升高,PASP 逐步升高($P<0.001$);将 CA125 按四分位数分组,在所有的模型中发现,与 Q1 组相比,Q4 组中 CA125 均与 PASP 密切相关(模型 1: $\beta=8.08, P=0.016$;模型 2: $\beta=8.82, P=0.008$;模型 3: $\beta=8.57, P=0.016$)。见表 2。



注: TR, 三尖瓣反流速度。* 表示 $P < 0.05$; *** 表示 $P < 0.001$ 。

图 1 CA125 与 TR 和 PASP 的直线相关矩阵图

表 2 多元线性回归探讨 CA125 与 PASP 之间的关系*

	模型 1			模型 2			模型 3		
	β	95% CI	P	β	95% CI	P	β	95% CI	P
CA125 *	0.51	0.24~0.77	<0.001	0.52	0.26~0.78	<0.001	0.51	0.22~0.81	0.001
CA125 *									
Q1	参考	参考		参考	参考		参考	参考	
Q2	1.39	-5.15~7.93	0.677	1.95	-4.57~8.48	0.558	0.93	-5.78~7.63	0.787
Q3	2.43	-4.11~8.97	0.469	3.93	-2.77~10.62	0.253	2.31	-4.59~9.22	0.513
Q4	8.08	1.61~14.56	0.016	8.82	2.40~15.25	0.008	8.57	1.77~15.38	0.016

注: * 表示利用逐步赤池信息量准则法求出方差膨胀因子, 再进行逐步回归筛选变量。模型 1, 未校正变量; 模型 2, 校正年龄和性别; 模型 3, 校正肺纤维化、心率、白蛋白、血尿酸和性别。

2.4 pSS-PAH 的 RCS 分析

未校正的 RCS 分析提示 CA125 与 PASP 之间存在线性关联 (非线性关联性检验: $P\text{-nonlinear} = 0.358$), 见图 2。校正了肺纤维化、性别、心率、白蛋白和血尿酸影响的 RCS 分析表明, CA125 与 PASP 之间仍然是线性关联 ($P\text{-nonlinear} = 0.683$), 见图 3。

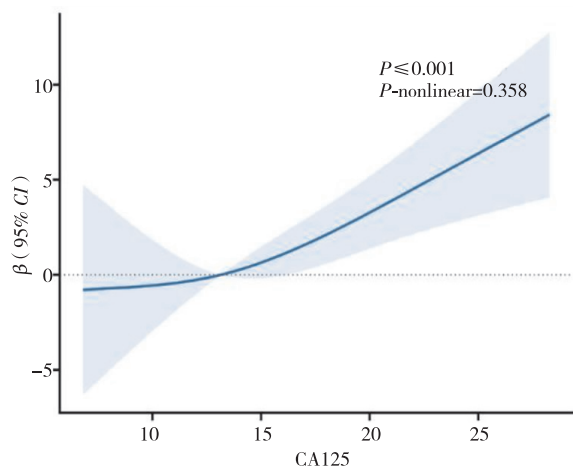


图 2 CA125 与 PASP 之间的非线性关联 (未校正)

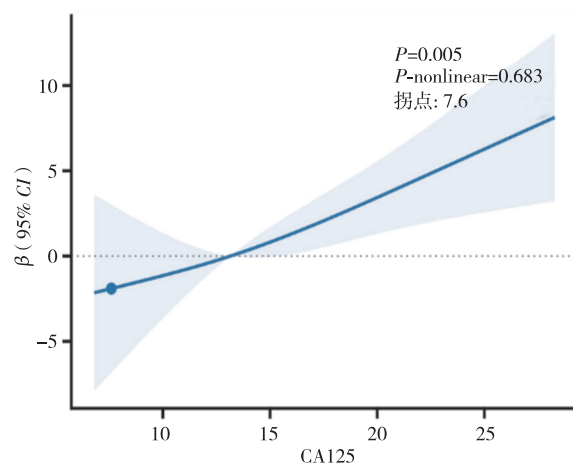


图 3 CA125 与 PASP 之间的非线性关联
(校正肺纤维化、性别、心率、白蛋白和血尿酸)

2.5 特征解释的可视化分析

如图 4 所示, SHAP 条形图揭示了每个特征对 pSS 患者 PASP 预测的贡献。最长的条形图是 CA125, 其余有贡献的变量有血尿酸、心率、白蛋白、性别以及肺纤维化。

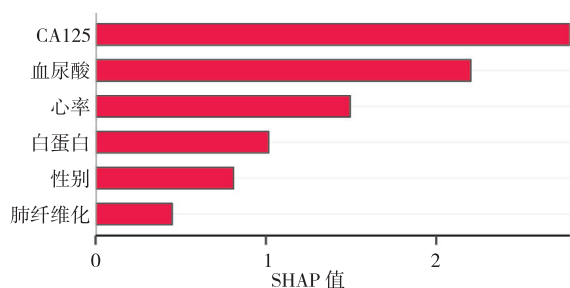


图 4 可解释机器学习模型 SHAP 的重要性条形图

3 讨论

结缔组织病主要包括系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、系统性硬化、混合性结缔组织病等,可累及多脏器系统,引发多种并发症,其中 PAH 是较为常见的一种^[9]。在所有的结缔组织病相关 PAH 中,pSS 是相对少见的,然而,一旦罹患 PAH,患者预后往往较差,因此早期判断 PASP 对于改善 pSS 预后具有重要意义^[10]。本研究结果发现,CA125 水平与 PASP 之间存在显著的正相关性。通过多元线性回归分析,控制了多个潜在混杂因素后,CA125 仍然是 PASP 的独立影响因素,并且二者之间呈线性相关。进一步的机器学习算法的 SHAP 值分析显示 CA125 是影响 PASP 预测的最重要特征之一。这些结果提示 CA125 可能是判断 pSS 患者发生 PAH 的潜在生物标志物,监测 CA125 水平有助于早期识别和诊断 pSS-PAH。

国内外研究^[11-13]报道 pSS-PAH 的发生率为 5%~10%,最高为 25%,且预后较差,这可能与遗传背景、环境因素及诊断标准的差异有关。基于法国健康保险数据库进行的一项全国性的回顾性研究^[14]发现,与年龄和性别匹配(1:10)的对照组相比,pSS 患者的 PAH 的发生率明显更高($aHR = 3.32, P < 0.001$)。部分研究提示了 pSS 肺动脉压力/PAH 的相关因素。一项横断面研究^[15]提示,pSS 患者合并 PAH 的特征包括以下情况:高龄、脱发、皮肤干燥,合并角膜结膜炎、呼吸衰竭、骨质疏松、动脉硬化、高血压,抗核抗体、抗 SSA 抗体、抗 Ro-52 抗体水平升高,肺弥散功能减退等。基于右心导管检查的研究^[16]则表明 pSS 患者更倾向于合并心包积液和肝脏受累。进一步的病例对照研究^[17]则考虑雷诺现象、类风湿因子 ≥ 200 IU/mL、肝损伤和心包积液等可能是 pSS 患者 PAH 的危险因素。然而,截至目前,尚无 CA125 与 pSS 肺动脉压力之间的研究。越来越多的研究探讨 CA125 与 PAH 之间的关联。研究^[18]发现:CA125 是 PAH 严重程度和预后的生物标志物。本团队前期的研究^[4]也发现 CA125 与特发性炎症性肌病的肺动脉压力密切相关。这些也与本研究在 pSS 中的发现类似。

CA125 与 pSS 肺动脉压力之间的关系可能涉及多

种机制。首先,CA125 可能通过影响血管内皮功能,参与 pSS-PAH 的发病过程。血管内皮损伤可导致血管舒张和收缩功能异常,进而影响肺动脉压力^[19]。其次,CA125 与血管炎症反应有关。而 pSS 患者的自身免疫反应可激活炎症细胞,释放细胞因子和趋化因子,促进血管炎症和血管重构^[20]。此外,遗传也可能在其中具有重要作用。例如,中国一项全外显子组测序研究^[21]提示 pSS 与 PAH 共病患者更有可能携带聚丝蛋白基因突变或携带与氨基酸途径生物合成相关的基因变异。

在本研究中,也发现尿酸、心率、白蛋白、性别、肺纤维化和 PASP 相关。肺纤维化是 PAH 的一个固有危险因素已经被证实,本研究也发现了尿酸和 PAH 的关系^[2-3]。也有一些研究探讨了心率与白蛋白和 PAH 之间的关系^[22-23]。值得注意的是,世界各地的注册机构已经注意到该疾病以女性为主,一些动物实验显示了雌激素的保护和有害作用。雌激素代谢物以及与雌激素信号通路、相关疾病有关的受体和酶与女性罹患 PAH 密切相关。此外,女性对 PAH 治疗的反应往往与男性不同^[24]。

本研究的优势主要体现在以下两个方面。首先,本研究采用 RCS 分析和机器学习算法等多种统计方法,特别是 SHAP 分析,为识别 pSS-PAH 的决定因素提供了新的思路,提高了研究结果的可靠性。其次,研究聚焦于 CA125 与 pSS 患者 PASP 之间的关系,为 pSS-PAH 的早期诊断提供了新的视角。

本研究也存在一定的局限性。作为一项横断面研究,无法确定 CA125 与 PASP 之间的因果关系。本研究样本量相对较小,可能影响统计分析的效能。囿于 pSS 本身就不是一个常见病,目前的研究样本量均很少,关注于肺动脉压力的研究更是少见。最后,本研究测量 PASP 是使用超声心动图而非右心导管检查,这可能会导致一些误差,但以前的研究提示超声心动图和右心导管检查测量肺动脉压力具有良好的一致性。另外,样本量偏少、单中心研究设计也可能导致潜在的偏倚,其他可能影响 CA125 水平的因素(如感染或肿瘤)也可能影响研究结果。然而,本研究也校正了炎症指标,这使得感染和肿瘤导致的偏倚可能性偏低。

综上所述,本研究发现 CA125 可能是 pSS 患者发生 PAH 的一个潜在生物标志物。未来的研究应进一步探索 CA125 在 pSS-PAH 发病机制中的具体作用,并评估其在临床诊断和治疗中的应用价值。

参考文献

- [1] Qin L, Zhang Y, Yang X, et al. Cardiac involvement in primary Sjögren's

- syndrome[J]. *Rheumatol Int*, 2022, 42(2): 179-189.
- [2] 刘汉雄, 汪汉. 免疫性心脏病学[M]. 第一版. 成都: 电子科技大学出版社, 2020: 90-100.
- [3] 汪汉, 蔡琳, 彭方琴, 等. 血尿酸与多发性肌炎患者肺动脉压力的相关性研究[J]. *心血管病杂志*, 2018, 37(2): 103-106.
- [4] 彭方琴, 汪汉, 蔡琳, 等. 糖类抗原 125 水平与特发性炎性肌病患者肺动脉压的关系研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25(10): 64-67.
- [5] 汪汉, 刘英杰, 王燕凤. 长链非编码 RNA 与肺动脉高压[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(6): 898-901.
- [6] 彭方琴, 汪汉, 蔡琳, 等. 肿瘤标志物 CA125 与特发性炎性肌病合并心包积液的研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(11): 1070-1074.
- [7] 中华医学会风湿病学分会. 干燥综合征诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(11): 766-768.
- [8] Koushik A, Manoj M, Nezamuddin N. Explaining deep learning-based activity schedule models using SHapley Additive exPlanations[J]. *Transp Lett*, 2024, 1-16.
- [9] Mathai SC. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2024, 50(3): 359-379.
- [10] Launay D, Hachulla E, Hatron PY, et al. Pulmonary arterial hypertension; a rare complication of primary Sjögren syndrome; report of 9 new cases and review of the literature[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2007, 86(5): 299-315.
- [11] Fox RI. The incidence of pulmonary hypertension is higher in systemic lupus and Sjögren's patients than in scleroderma patients in China[J]. *Lupus*, 2018, 27(7): 1051-1052.
- [12] Sato T, Hatano M, Iwasaki Y, et al. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in patients undergoing evaluation for pulmonary arterial hypertension[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0197297.
- [13] Kobak S, Kalkan S, Kirilmaz B, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. *Autoimmun Dis*, 2014, 2014: 710401.
- [14] Goulabchand R, Roubille C, Montani D, et al. Cardiovascular events, sleep apnoea, and pulmonary hypertension in primary Sjögren's syndrome: data from the French health insurance database[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(21): 5115.
- [15] Chen Z, Tian J, Ouyang R. Clinical characteristics and risk factors for primary Sjögren's syndrome complicated with pulmonary arterial hypertension[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2023, 48(3): 339-346.
- [16] Zhang N, Zhao Y, Wang H, et al. Characteristics and risk factors for pulmonary arterial hypertension associated with primary Sjögren's syndrome: 15 new cases from a single center[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(9): 1775-1781.
- [17] Yan S, Li M, Wang H, et al. Characteristics and risk factors of pulmonary arterial hypertension in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(5): 1068-1075.
- [18] Zhang Y, Jin Q, Zhao Z, et al. Carbohydrate antigen 125 is a biomarker of the severity and prognosis of pulmonary hypertension[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 699904.
- [19] Liu Z, Yang X, Tian Z, et al. The prognosis of pulmonary arterial hypertension associated with primary Sjögren's syndrome: a cohort study[J]. *Lupus*, 2018, 27(7): 1072-1080.
- [20] Eiras S, de la Espriella R, Fu X, et al. Carbohydrate antigen 125 on epicardial fat and its association with local inflammation and fibrosis-related markers[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 619.
- [21] Li M, Shi Y, Zhao J, et al. Identification of potential susceptibility genes in patients with primary Sjögren's syndrome-associated pulmonary arterial hypertension through whole exome sequencing[J]. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25(1): 175.
- [22] Bersohn M, Shapiro S, Turner M, et al. Prognostic value of heart rate and systemic blood pressure in pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(10): A154. E1443.
- [23] Snipelisky D, Jentzer J, Batal O, et al. Serum albumin concentration as an independent prognostic indicator in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(6): 782-787.
- [24] Cheron C, McBride SA, Antigny F, et al. Sex and gender in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir Rev*, 2021, 30(162): 200330.

收稿日期: 2024-09-25